



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 603 11 662 T2** 2007.10.25

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 536 798 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **603 11 662.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP03/09601**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **03 757 767.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2004/019945**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.08.2003**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **11.03.2004**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **08.06.2005**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **07.02.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **25.10.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/473** (2006.01)

C07D 221/12 (2006.01)

A61P 11/08 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

02019336 29.08.2002 EP

(73) Patentinhaber:

ALTANA Pharma AG, 78467 Konstanz, DE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR**

(72) Erfinder:

**KAUTZ, Ulrich, 78476 Allensbach, DE; SCHMIDT,
Beate, 78476 Allensbach, DE; FLOCKERZI, Dieter,
78476 Allensbach, DE; GRUNDLER, Gerhard,
78464 Konstanz, DE; NAVE, Rüdiger, 78464
Konstanz, DE; HUMMEL, Rolf-Peter, 78315
Radolfzell, DE; STURM, Ernst, 78465 Konstanz,
DE; HATZELMANN, Armin, 78467 Konstanz, DE;
BARSIG, Johannes, 78467 Konstanz, DE; MARX,
Degenhard, 78345 Moos, DE; KLEY, Hans-Peter,
78476 Allensbach, DE**

(54) Bezeichnung: **3-HYDROXY-6-PHENYLPHENANTHRIDINE ALS PDE-4 INHIBITOREN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft neue 3-Hydroxy-6-phenylphenanthridine, die in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen verwendet werden.

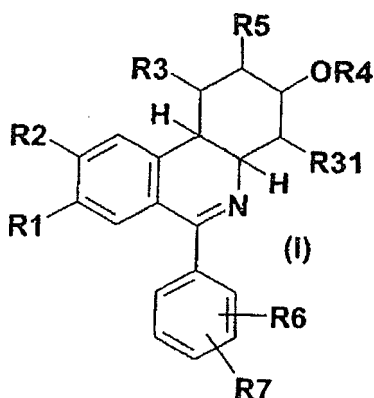
Bekannter technischer Hintergrund

[0002] In den internationalen Anmeldungen WO 97/28131 (= USP 6,191,138), WO 97/35854 (= USP 6,127,378), WO 99/05113 (= USP 6,121,279), WO 99/05111 (= USP 6,410,551), WO 00/42018, WO 00/42020, WO 02/05616 und WO 02/06238 werden 6-Phenylphenanthridine als PDE4-Inhibitoren beschrieben.

Beschreibung der Erfindung

[0003] Es wurde nun gefunden, daß sich die nachfolgend näher beschriebenen 3-Hydroxy-6-phenylphenanthridine von den vorbekannten 6-Phenylphenanthridinen durch unvorhersehbare und raffinierte Modifikationen unterscheiden und überraschende und besonders vorteilhafte Eigenschaften besitzen.

[0004] Gegenstand der Erfindung sind somit Verbindungen der Formel I,



in denen

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder in denen

R1 und R2 zusammen eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-2-4C-alkyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,

R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei

R61 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder C(O)OR61 bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0005] 1-4C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl- und bevorzugt der Ethyl- und Methylrest.

[0006] 1-7C-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Heptyl-, Isoheptyl-(5-Methylhexyl-), Hexyl-, Isohexyl-(4-Methylpentyl-), Neohe-

xyl-(3,3-Dimethylbutyl-), Pentyl-, Isopentyl-(3-Methylbutyl-), Neopentyl-(2,2-Dimethylpropyl-), Butyl-, Isobutyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und der Methylrest.

[0007] 1-4C-Alkoxy steht für Reste, die neben dem Sauerstoffatom einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthalten. Beispielsweise seien genannt der Butoxy-, Isobutoxy-, sec.-Butoxy-, tert.-Butoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und bevorzugt der Ethoxy- und Methoxyrest.

[0008] 3-7C-Cycloalkoxy steht beispielsweise für Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy, Cyclopentyloxy, Cyclohexyloxy und Cycloheptyloxy, wovon Cyclopropyloxy, Cyclobutyloxy und Cyclopentyloxy bevorzugt sind.

[0009] 3-7C-Cycloalkylmethoxy steht beispielsweise für Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy, Cyclopentylmethoxy, Cyclohexylmethoxy und Cycloheptylmethoxy, wovon Cyclopropylmethoxy, Cyclobutylmethoxy und Cyclopentylmethoxy bevorzugt sind.

[0010] Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkoxy seien beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropoxy-, der Perfluorethoxy-, der 1,2,2-Trifluorethoxy-, insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy-, der 2,2,2-Trifluorethoxy-, der Trifluormethoxy- und bevorzugt der Difluormethoxyrest genannt. "Überwiegend" in diesem Zusammenhang bedeutet, daß mehr als die Hälfte der Wasserstoffatome der 1-4-Alkoxyreste durch Fluoratome ersetzt sind.

[0011] Als ganz oder überwiegend durch Fluor substituiertes 1-4C-Alkyl seien beispielsweise der 2,2,3,3,3-Pentafluorpropyl-, der Perfluorethyl-, der 1,2,2-Trifluorethyl-, insbesondere der 1,1,2,2-Tetrafluorethyl-, der 2,2,2-Trifluorethyl-, der Trifluormethyl- und bevorzugt der Difluormethylrest genannt. "Überwiegend" in diesem Zusammenhang bedeutet, daß mehr als die Hälfte der Wasserstoffatome der 1-4C-Alkylreste durch Fluoratome ersetzt sind.

[0012] 1-2C-Alkylendioxy steht beispielsweise für den Methylendioxy[-O-CH₂-O-] und den Ethylendioxyrest[-O-CH₂-CH₂-O-].

[0013] 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl steht für einen der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste, der durch einen der oben erwähnten 1-4C-Alkoxyreste substituiert ist. Beispielsweise seien genannt der Methoxymethyl-, der Methoxyethyl- und der Isopropoxyethylrest, insbesondere der 2-Methoxyethyl- und der 2-Isopropoxyethylrest.

[0014] 1-4C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der zusätzlich zur Carbonylgruppe einen der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste enthält. Beispielsweise sei genannt der Acetylrest.

[0015] 1-7C-Alkylcarbonyl steht für einen Rest, der zusätzlich zur Carbonylgruppe einen der oben erwähnten 1-7C-Alkylreste enthält. Beispielsweise seien genannt der Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl- und Hexanoylrest.

[0016] Hydroxy-2-4C-alkyl steht für 2-4C-Alkylreste, die durch eine Hydroxygruppe substituiert sind. Beispielsweise seien der 2-Hydroxyethyl- und der 3-Hydroxypropylrest genannt.

[0017] Zusätzlich zum Stickstoffatom enthalten Mono- oder Di-1-4C-alkylaminoreste einen bzw. zwei der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste. Bevorzugt ist Di-1-4C-alkylamino und hierbei insbesondere Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropylamino.

[0018] Halogen im Sinne der Erfindung ist Fluor, Chlor oder Brom.

[0019] 3-7C-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl, wobei Cyclopropyl, Cyclobutyl und Cyclopentyl bevorzugt sind.

[0020] 3-7C-Cycloalkylmethyl steht für einen Methylrest, der durch einen der vorstehend genannten 3-7C-Cycloalkylreste substituiert ist. Beispielsweise genannt seien die 3-5C-Cycloalkylmethylreste Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclopentylmethyl.

[0021] Phenyl-1-4C-alkyl steht für einen der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste, der phenylsubstituiert ist. Beispielsweise genannt seien die Phenethyl- und die Benzylreste.

[0022] 1-4C-Alkylcarbonyloxy steht für eine Carbonyloxygruppe, an die einer der oben erwähnten 1-4C-Alkylreste gebunden ist. Beispielsweise genannt sei der Acetoxyrest[CH₃C(O)-O-].

[0023] 1-4C-Alkylcarbonylamino steht für einen Aminorest, der durch einen der oben erwähnten 1-4C-Alkylcarbonylreste substituiert ist. Beispielsweise genannt sei der Acetamidorest[CH₃C(O)-NH].

[0024] Als beispielhafte durch R6 und R7 substituierte Phenylreste seien die Reste 4-Acetamidophenyl, 3-Acetamidophenyl, 4-Acetoxyphenyl, 3-Aminophenyl, 4-Aminophenyl, 2-Bromphenyl, 4-Bromphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Chlorphenyl, 4-Chlorphenyl, 3-Bromphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2-Chlor-4-nitrophenyl, 4-Diethylamino-2-methylphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Chlor-5-nitrophenyl, 4-Chlor-3-nitrophenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,5-Dichlorphenyl, 2,6-Dibromphenyl, 2-Cyanophenyl, 3-Cyanophenyl, 4-Cyanophenyl, 4-Diethylaminophenyl, 4-Dimethylaminophenyl, 2-Fluorphenyl, 4-Fluorphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,4-Difluorphenyl, 2,6-Difluorphenyl, 2-Chlor-6-fluorphenyl, 2-Fluor-5-nitrophenyl, 2-Hydroxyphenyl, 3-Hydroxyphenyl, 3,4-Dichlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 4-Hydroxy-3-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-4-methoxyphenyl, 2,4-Dihydroxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 2,3-Dimethoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3-Dimethylaminophenyl, 2-Dimethylaminophenyl, 2-Methylphenyl, 3-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 2-Chlor-6-methylphenyl, 4-Methyl-3-nitrophenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2,6-Dimethylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2-Nitrophenyl, 3-Nitrophenyl, 4-Nitrophenyl, 4-Ethoxyphenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 4-Trifluormethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 4-Benzylphenyl, 4-Biphenyl, 4-Trifluormethoxyphenyl, 3-Trifluormethoxyphenyl, 2-Trifluormethoxyphenyl, 3-Cyclopentylmethoxyphenyl, 4-Cyclopentylmethoxyphenyl, 4-Cyclohexylmethoxyphenyl, 3-Cyclohexylmethoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxyphenyl, 4-Cyclopropylmethoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-4-methoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-4-ethoxyphenyl, 4-Cyclopropylmethoxy-3-methoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-5-methoxyphenyl, Bis-3,4-cyclopropylmethoxyphenyl, Bis-3,5-cyclopropylmethoxyphenyl, 3,4-Dicyclopentylmethoxyphenyl, 3-Cyclopentylmethoxy-4-methoxyphenyl, 4-Cyclopentylmethoxy-3-methoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-4-cyclopentylmethoxyphenyl, 3-Cyclopentylmethoxy-5-methoxyphenyl, 4-Cyclopropylmethoxy-3-cyclopentylmethoxyphenyl, 3-Cyclobutylmethoxy-4-methoxyphenyl, 3-Cyclopropylmethoxy-4-acetylaminophenyl, 4-Carboxyphenyl, 4-Methoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxycarbonylphenyl, 4-Isopropoxycarbonylphenyl, 3-Carboxyphenyl, 3-Methoxycarbonylphenyl, 3-Ethoxycarbonylphenyl, 3-Isopropoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonyl-3-methylphenyl, 3-Chlor-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Brom-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Fluor-4-methoxycarbonylphenyl, 3-Hydroxy-4-methoxycarbonylphenyl, 2-Chlor-4-methoxycarbonylphenyl, 2-Brom-4-methoxycarbonylphenyl, 2-Fluor-4-methoxycarbonylphenyl, 2-Methoxy-4-methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonyl-2-methylcarbonylphenyl, 4-Fluor-3-methoxycarbonylphenyl, 4-Ethoxy-3-methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxy-3-methoxycarbonylphenyl, 4-Isopropoxy-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-methylphenyl, 5-tert.-Butyl-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-methylphenyl, 3-Brom-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Chlor-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxy-5-methoxycarbonylphenyl, 3-Acetoxy-4-methoxycarbonylphenyl, 4-Methoxycarbonyl-2-nitrophenyl, 4-Methoxycarbonyl-2-phenylphenyl, 2-Cyano-4-methoxycarbonylphenyl, 4-Acetoxy-3-methoxycarbonylphenyl, 3-Methoxycarbonyl-4-nitrophenyl, 3-Methoxycarbonyl-5-phenylphenyl, 5-Cyano-3-methoxycarbonylphenyl, 5-Methoxycarbonyl-3-nitrophenyl, 4-Methoxy-3-propoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 4-Difluormethoxyphenyl, 3-Difluormethoxyphenyl, 3,4-Bisdifluormethoxyphenyl, 4-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenyl, 3-Fluor-4-methoxyphenyl oder 4-Phenoxyphenyl erwähnt.

[0025] Als Salze kommen für Verbindungen der Formel I – je nach Substitution – alle Säureadditionssalze oder alle Salze mit Basen in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren und Basen. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung – je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird – im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0026] Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali-, (Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

[0027] Pharmakologisch unverträgliche Salze, die beispielsweise bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen im industriellen Maßstab als Verfahrensprodukte zunächst anfallen können, werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt.

[0028] Dem Fachmann ist bekannt, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sowie ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Erfindung umfaßt daher auch alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Verbindungen der Formel I, sowie alle Solvate und insbesondere alle Hydrate der Salze der Verbindungen der Formel I.

[0029] Die Substituenten R6 und R7 der Verbindungen der Formel I können in ortho-, meta- oder para-Stellung in bezug auf die Bindungsposition, an der der 6-Phenylring mit dem Phenanthridinringsystem verbunden ist, angebunden sein, wobei eine Anbindung in der meta- oder insbesondere der para-Stellung bevorzugt ist.

[0030] Eine Ausführungsform (Ausführungsform a) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in welcher
 R1 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-2C-Alkoxy-2-4C-alkyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei
 R61 Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeutet,
 R7 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0031] Hervorzuhebende Verbindungen von Ausführungsform a sind die Verbindungen der Formel I, in denen
 R1 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-2C-Alkoxyethyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei
 R61 Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeutet,
 R7 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0032] Besonders hervorzuhebende Verbindungen von Ausführungsform a sind die Verbindungen der Formel I, in denen
 R1 Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet,
 R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Cyano oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 R7 Wasserstoff oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0033] Ganz besonders hervorzuhebende Verbindungen von Ausführungsform a sind die Verbindungen der Formel I, in denen
 R1 Methoxy bedeutet,
 R2 Methoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Cyano oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 R7 Wasserstoff oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0034] Eine weitere Ausführungsform (Ausführungsform b) der Erfindung sind Verbindungen der Formel I, in welcher

R1 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkyl, 1-2C-Alkoxy-1-2C-alkyl, 2-Hydroxyethyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder C(O)OR₆₁ bedeutet,
 wobei
 R61 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-5C-Cycloalkyl oder 3-5C-Cycloalkylmethyl bedeutet,
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0035] Hervorzuhebende Verbindungen von Ausführungsform b sind die Verbindungen der Formel I, in denen

R1 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-2C-Alkoxy-1-2C-alkyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0036] Besonders hervorzuhebende Verbindungen von Ausführungsform b sind die Verbindungen der Formel I, in denen

R1 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff oder 1-4C-Alkylcarbonyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 R7 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0037] Bevorzugte Verbindungen von Ausführungsform b sind die Verbindungen der Formel I, in denen

R1 Methoxy bedeutet,
 R2 Methoxy bedeutet,
 R3 Wasserstoff bedeutet,
 R31 Wasserstoff bedeutet,
 R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,
 R5 Wasserstoff bedeutet,
 R6 Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 R7 Cyclopropylmethoxy bedeutet,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0038] Bevorzugte beispielhafte Verbindungen der Formel I sind

(±)-Essigsäure-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester,
 (±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester,
 (±)-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ol,
 (±)-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ol,
 (±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(4-cyanophenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester und
 (±)-4-((3SR,4aRS,10bRS)-3-Hydroxy-8,9-dimethoxy(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-6-yl)benzonitril,
 und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

[0039] Eine spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel I ein, in denen R1 und R2 1-2C-Alkoxy bedeuten.

[0040] Eine weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel I ein, in denen R1 und R2 1-2C-Alkoxy bedeuten und R3, R31 und R5 Wasserstoff bedeuten.

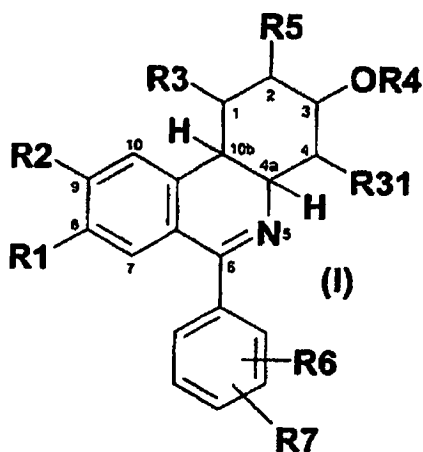
[0041] Eine andere weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel I ein, in denen R4 Wasserstoff bedeutet.

[0042] Noch eine andere weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel I ein, in denen
 R6 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Phenoxy oder C(O)OR₆₁ bedeutet, wobei
 R₆₁ Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeutet,
 R7 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet.

[0043] Noch eine weitere spezielle Ausführungsform der Verbindungen der vorliegenden Erfindung schließt die Verbindungen der Formel I ein, in denen
 R1 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 R2 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,
 und R3, R31 und R5 Wasserstoff bedeuten,
 wobei in diesem Zusammenhang hervorzuhebende Verbindungen die Verbindungen der Formel I einschließen, in denen
 R1 Ethoxy bedeutet, und
 R2 Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet; oder insbesondere
 R1 Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet, und
 R2 Methoxy, Difluormethoxy oder Ethoxy bedeutet; oder ganz insbesondere
 entweder
 R1 Difluormethoxy bedeutet, und
 R2 Methoxy oder Ethoxy bedeutet,
 oder
 R1 Methoxy bedeutet, und
 R2 Ethoxy oder Difluormethoxy bedeutet;
 und R3, R31 und R5 Wasserstoff bedeuten.

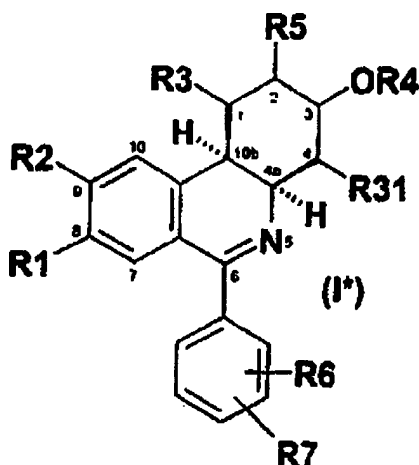
[0044] Bei den Verbindungen der Formel I handelt es sich um chirale Verbindungen mit Chiralitätszentren wenigstens in den Positionen 3, 4a und 10b und je nach Bedeutung der Substituenten R3, R31 und R5 weiteren Chiralitätszentren in den Positionen 1, 2 und 4.

Numerierung



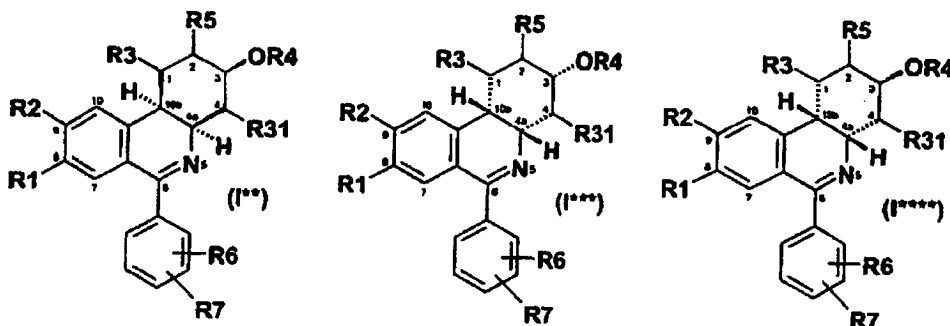
[0045] Die Erfindung umfaßt daher alle denkbaren Stereoisomeren sowohl in reiner Form als auch in jedem Mischungsverhältnis.

[0046] Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, in denen die Wasserstoffatome in den Positionen 4a und 10b cis-ständig zueinander sind. Weiter bevorzugt in diesem Zusammenhang sind die reinen cis-Diastereomere, die reinen cis-Enantiomere und deren Mischungen in jedem Mischungsverhältnis einschließlich der Racemate. Besonders bevorzugt in diesem Zusammenhang sind die Verbindungen der Formel I, die, bezogen auf die Positionen 4a und 10b, die gleiche Konfiguration wie in Formel I* gezeigt aufweisen:



[0047] Haben beispielsweise in Verbindungen der Formel I* R3, R31 und R5 die Bedeutung Wasserstoff, dann ist die Konfiguration – gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog – R in Position 4a und R in Position 10b.

[0048] Weitere bevorzugte Verbindungen der Formel I sind die, die, bezogen auf die Positionen 3, 4a und 10b, die gleiche Konfiguration wie in den Formeln I** und I*** und I**** aufweisen:

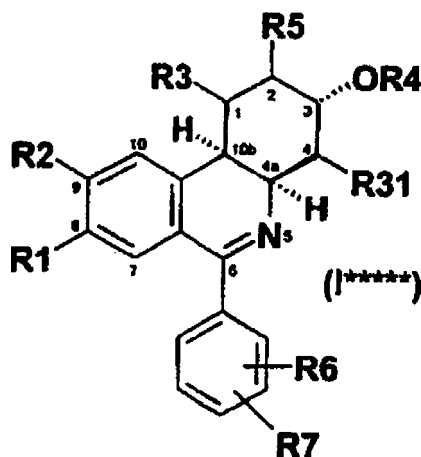


[0049] Haben beispielsweise in Verbindungen der Formel I** R3, R31 und R5 die Bedeutung Wasserstoff, dann ist die Konfiguration – gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog – R in Position 3, R in Position 4a und R in Position 10b.

[0050] Haben beispielsweise in Verbindungen der Formel I*** R3, R31 und R5 die Bedeutung Wasserstoff, dann ist die Konfiguration – gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog – S in Position 3, S in Position 4a und S in Position 10b.

[0051] Haben beispielsweise in Verbindungen der Formel I**** R3, R31 und R5 die Bedeutung Wasserstoff, dann ist die Konfiguration – gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog – R in Position 3, S in Position 4a und S in Position 10b.

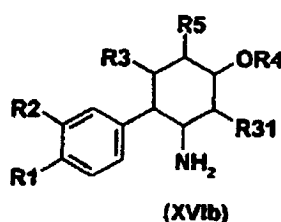
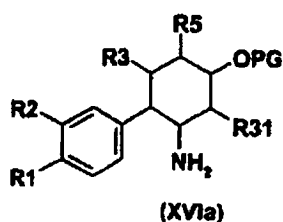
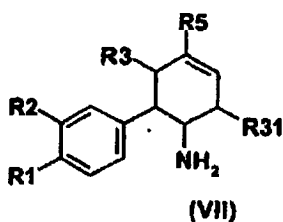
[0052] Die am meisten bevorzugten Verbindungen der Formel I sind die, die bezogen auf die Positionen 3, 4a und 10b die gleiche Konfiguration wie in Formel I***** gezeigt aufweisen:



[0053] Haben beispielsweise in Verbindungen der Formel I**** R3, R31 und R5 die Bedeutung Wasserstoff, dann ist die Konfiguration – gemäß den Regeln von Cahn, Ingold und Prelog – S in Position 3, R in Position 4a und R in Position 10b.

[0054] Wie oben angegeben sind alle anderen möglichen Stereoisomere von Verbindungen der Formel I ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0055] Die Enantiomeren können in bekannter Weise (beispielsweise durch Herstellung und Trennung entsprechender diastereoisomerer Verbindungen) getrennt werden. So kann eine Enantiomerentrennung beispielsweise auf der Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel VII, in welcher R1, R2, R3, R31 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, oder der Formel XVIa, in welcher R1, R2, R3, R31 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für eine geeignete Schutzgruppe, zum Beispiel Acetyl, steht, erfolgen. Weitere geeignete Schutzgruppen werden beispielsweise in "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. Greene und P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. Aufl.) oder in "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" von P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000) erwähnt. Alternativ dazu kann man eine Enantiomerentrennung auch auf der Stufe der Ausgangsverbindungen der Formel XVIb, in welcher R1, R2, R3, R31, R4 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durchführen.



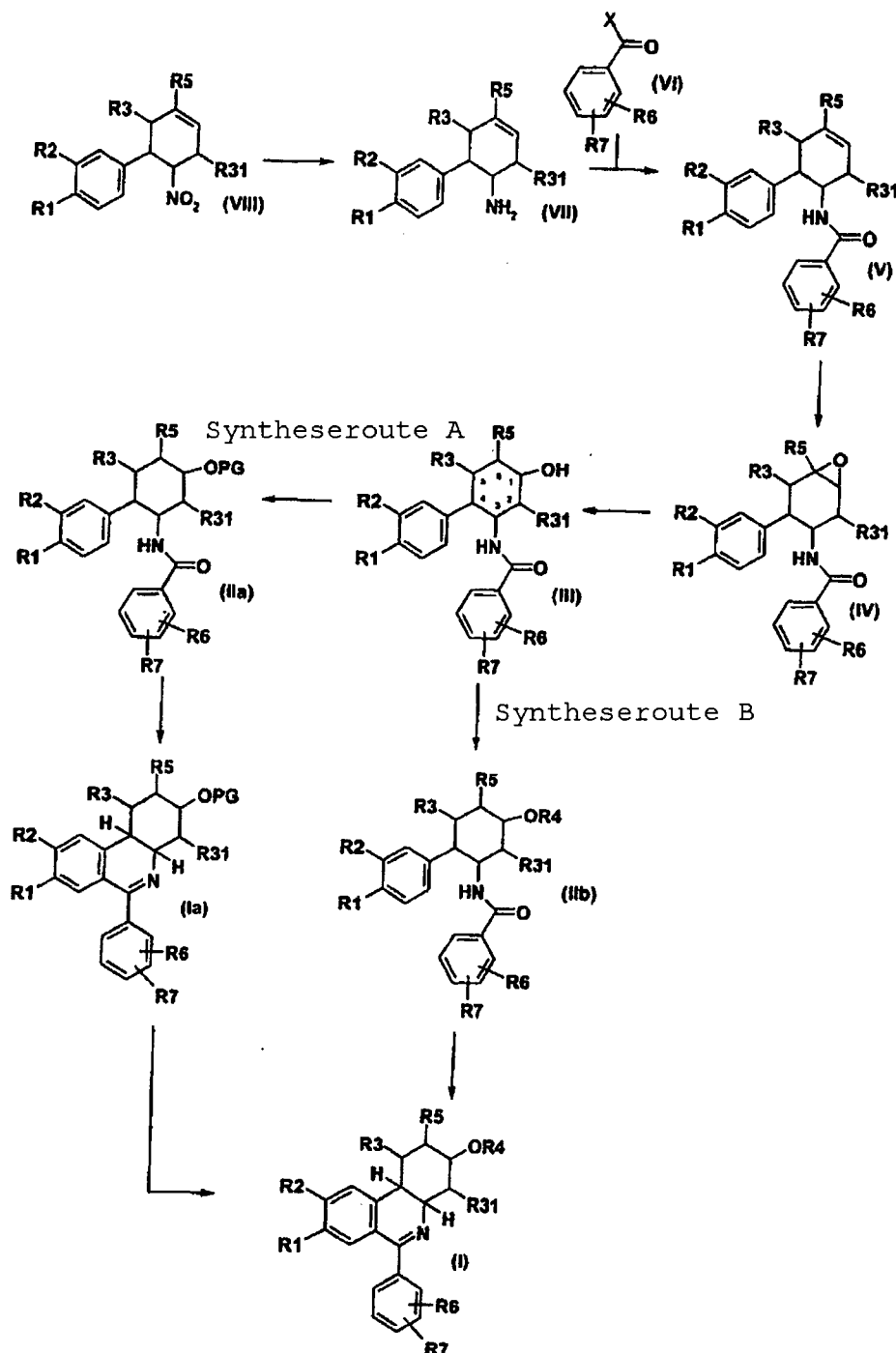
[0056] Die Trennung der Enantiomere kann beispielsweise durch Salzbildung der racemischen Verbindungen der Formeln VII, XVIa oder XVIb mit optisch aktiven Carbonsäuren, anschließende optische Trennung der Salze und Freisetzung der gewünschten Verbindung aus dem Salz erfolgen. Beispiele für optisch aktive Carbonsäuren, die in diesem Zusammenhang erwähnt werden können, sind die enantiomeren Formen von Mandelsäure, Weinsäure, O,O'-Dibenzoylweinsäure, Camphersäure, Chinasäure, Glutaminsäure, Äpfelsäure, Camphersulfonsäure, 3-Bromcamphersulfonsäure, α-Methoxyphenyllessigsäure, α-Methoxy-α-trifluormethylphenyllessigsäure und 2-Phenylpropionsäure. Alternativ dazu kann man enantiomerenreine Ausgangsverbindungen der Formeln VII, XVIa oder XVIb durch asymmetrische Synthesen herstellen. Enantiomerenreine Ausgangsverbindungen sowie enantiomerenreine Verbindungen der Formel I lassen sich auch durch chromatographi-

sche Trennung an chiralen Trennsäulen; durch Derivatisierung mit chiralen Hilfsreagentien, anschließende Diastereomerentrennung und Entfernen der chiralen Hilfsgruppe; oder durch (fraktionelle) Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel erhalten.

[0057] Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich zum Beispiel wie in den folgenden Reaktionsschemata gezeigt darstellen.

[0058] Im ersten Reaktionsschritt in Reaktionsschema 1 unten wird die Nitrogruppe von Verbindungen der Formel VIII, in denen R1, R2, R3, R31 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, reduziert, was die entsprechenden Verbindungen der Formel VII liefert. Diese Reduktion wird in einer dem Fachmann bekannten Weise durchgeführt, zum Beispiel wie in J. Org. Chem. 1962, 27, 4426 beschrieben oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben. Genauer gesagt läßt sich die Reduktion beispielsweise durchführen, indem man Verbindungen der Formel VIII mit einer wasserstofferzeugenden Mischung wie beispielsweise metallischem Zink in einem leicht sauren Medium wie Essigsäure in einem niederen Alkohol wie Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur oder vorzugsweise beim Siedepunkt der Lösungsmittelmischung in Kontakt bringt. Alternativ dazu läßt sich die Reduktion durch selektive Reduktion der Nitrogruppe in einer dem Fachmann bekannten Weise, beispielsweise durch Wasserstofftransfer in Gegenwart eines Metallkatalysators, zum Beispiel Palladium oder vorzugsweise Raney-Nickel, in einem geeigneten Lösungsmittel, vorzugsweise einem niederen Alkohol, unter Verwendung von zum Beispiel Ammoniumformiat oder vorzugsweise Hydrazin-hydrat als Wasserstoffdonator durchführen.

Reaktionsschema 1:



[0059] Die erhaltenen Verbindungen der Formel VII lassen sich beispielsweise wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben mit Verbindungen der Formel VI, in denen R₆ und R₇ die oben angegebenen Bedeutungen haben und X für eine geeignete Abgangsgruppe, vorzugsweise ein Chloratom, steht, zu Verbindungen der Formel V, in denen R₁, R₂, R₃, R₃₁, R₅, R₆ und R₇ die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzen.

[0060] Alternativ dazu kann man die Verbindungen der Formel V, in denen R₁, R₂, R₃, R₃₁, R₅, R₆ und R₇ die oben angegebenen Bedeutungen haben, auch beispielsweise aus Verbindungen der Formel VII, in denen R₁, R₂, R₃, R₃₁ und R₅ die oben angegebenen Bedeutungen haben, und Verbindungen der Formel VI, in denen R₆ und R₇ die angegebenen Bedeutungen haben und X für Hydroxy steht, darstellen, indem man mit dem Fachmann bekannten Reagentien zur Bildung von Amidbindungen umsetzt. Als dem Fachmann bekannte beispielhafte Reagentien zur Bildung von Amidbindungen seien zum Beispiel die Carbodiimide (z.B. Dicyclohexylcarbodiimid oder vorzugsweise 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid), Azodicarbonsäurederivate (z.B. Azodicarbonsäurediethylester), Uroniumsalze [z.B. O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetra-

methyluroniumtetrafluoroborat oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorphosphat] und N,N'-Carbonyldiimidazol erwähnt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugte Reagentien zur Bildung von Amidbindungen sind Uroniumsalze und insbesondere Carbodiimide, vorzugsweise 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid.

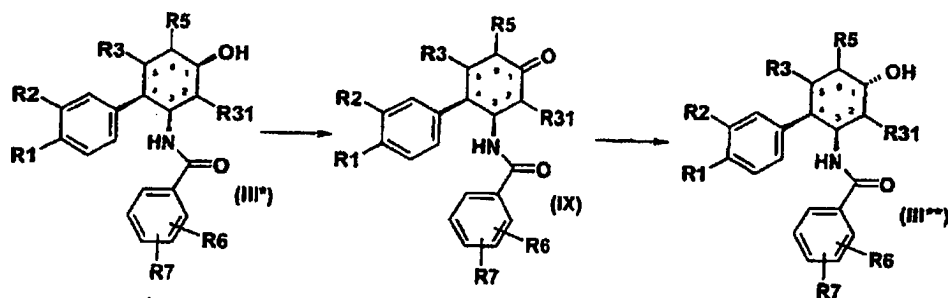
[0061] Verbindungen der Formel VI, in denen R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder lassen sich auf bekannte Weise darstellen.

[0062] Im nächsten Schritt werden die Verbindungen der Formel V, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch eine Epoxidierungsreaktion, die wie in den folgenden Beispielen beschrieben oder auf eine dem Durchschnittsfachmann bekannte Weise beispielsweise unter Anwendung von geeigneten Epoxidierungsverfahren oder geeigneten Epoxidierungsreagentien wie zum Beispiel Persäuren (z.B. m-Chlorperbenzoesäure) oder organischen oder anorganischen Peroxiden (z.B. Dimethyldioxiran, Wasserstoffperoxid oder Persulfaten) in entsprechende Verbindungen der Formel IV umgewandelt.

[0063] Die erhaltenen Verbindungen der Formel IV werden nach im Stand der Technik bekannten Verfahren zu den entsprechenden Verbindungen der Formel III reduziert. Genauer gesagt kann man die Reduktionsreaktion beispielsweise wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben unter Anwendung von Natriumborhydrid als Reduktionsmittel durchführen. Alternativ dazu kann man diese Reduktionsreaktion auch beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid oder einer Edelmetalle wie Platindioxid oder Palladium und einen geeigneten Wasserstoffdonor enthaltenden reduktiven Mischung durchführen. Mit Hilfe jeder dieser Reduktionsmethoden lassen sich Verbindungen der Formel IV, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, im Großen und Ganzen regio- und diastereoselektiv in Verbindungen der Formel III umwandeln, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die angegebenen Bedeutungen haben und der Hydroxylrest in Position 1 und der Amidorest in Position 3 sich auf der gleichen Seite der durch den Cyclohexanring definierten Ebene befinden.

[0064] Es ist dem Fachmann außerdem bekannt, daß sich die absolute Konfiguration eines chiralen Kohlenstoffatoms, vorzugsweise, an das eine Hydroxylgruppe und ein Wasserstoffatom gebunden sind, invertieren läßt. Die Konfiguration des Kohlenstoffatoms in Position 1 der Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die angegebenen Bedeutungen haben, läßt sich gegebenenfalls invertieren. Diese Inversion der Konfiguration der Position 1 von Verbindungen der Formel III läßt sich auf eine dem Fachmann bekannte Weise erzielen, zum Beispiel durch Derivatisieren von Position 1 mit einer geeigneten Abgangsgruppe und anschließendes Verdrängen dieser Abgangsgruppe durch ein geeignetes Nukleophil in einer nukleophilen Substitutionsreaktion gemäß dem SN2-Mechanismus. Alternativ dazu kann man diese Inversion der Konfiguration von Position 1 der Verbindungen der Formel III auch erreichen, indem man beispielsweise wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben nach der anschließend angegebenen Zwei-Stufen-Vorschrift, die unten in Reaktionsschema 2 gezeigt ist, vorgeht. Genauer gesagt werden in dem ersten Schritt der in Reaktionsschema 2 gezeigten Vorschrift beispielhafte Verbindungen der Formel III*, in denen R1, R2, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R3, R31, R5 Wasserstoff bedeuten und Position 1 die R-Konfiguration aufweist, durch eine Oxidationsreaktion in die entsprechenden Verbindungen der Formel IX umgewandelt. Diese Oxidation wird ebenfalls unter an sich herkömmlichen Bedingungen durchgeführt, beispielsweise unter Verwendung von Chloranil, Luftsauerstoff, Mangandioxid oder vorzugsweise Chromoxiden als Oxidationsmittel. Im zweiten Schritt werden dann die erhaltenen Verbindungen der Formel IX nach einer im Stand der Technik bekannten Reduktionsreaktion der Ketogruppe, vorzugsweise mit Metallhydridverbindungen oder genauer gesagt Metallborhydriden wie zum Beispiel Natriumborhydrid in Verbindungen der Formel III** umgewandelt, in denen R1, R2, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R3, R31, R5 Wasserstoff bedeuten und Position 1 jetzt die S-Konfiguration aufweist und damit die Konfiguration des Kohlenstoffatoms in Position 1 jetzt hinsichtlich der oben erwähnten Verbindungen der Formel III* invertiert ist.

Reaktionsschema 2:



[0065] Wie in Reaktionsschema 1 gezeigt kann man Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, weiter nach zwei verschiedenen als Syntheseroute A und Syntheseroute B bezeichneten Routen verarbeiten.

[0066] Syntheseroute A umfaßt die im folgenden beschriebenen Reaktionsschritte: Im ersten Reaktionsschritt von Syntheseroute A wird die freie Hydroxylgruppe von Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch eine geeignete Schutzgruppe, beispielsweise Acetyl oder eine der zum Beispiel in "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. Greene und P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. Aufl.) oder in "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" von P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000) erwähnten, geschützt, wodurch man Verbindungen der Formel IIa erhält, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für die geeignete Schutzgruppe steht.

[0067] Wie in Reaktionsschema 1 gezeigt kann man Verbindungen der Formel Ia, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für die geeignete Schutzgruppe steht, gemäß Syntheseroute A durch Cyclokondensation entsprechender Verbindungen der Formel IIa erhalten. Diese Cyclokondensationsreaktion wird in einer dem Fachmann an sich bekannten Weise oder wie beispielsweise in den folgenden Beispielen beschrieben gemäß Bischler-Napieralski (z.B. wie in J. Chem. Soc., 1956, 4280-4282 beschrieben) in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels wie zum Beispiel Polyphosphorsäure, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentoxid oder Phosphoroxychlorid, in einem geeigneten inerten Lösungsmittel, z.B. in einem chlorierten Kohlenwasserstoff wie Chloroform, oder in einem cyclischen Kohlenwasserstoff wie Toluol oder Xylol, oder einem anderen inerten Lösungsmittel wie Essigsäureisopropylester oder Acetonitril, oder ohne ein weiteres Lösungsmittel unter Verwendung eines Überschusses an Kondensierungsmittel bei erniedrigter Temperatur oder bei Raumtemperatur oder bei erhöhter Temperatur oder beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels oder Kondensationsmittels durchgeführt.

[0068] Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind durch dem Durchschnittsfachmann bekannte Reaktionen oder durch die in den folgenden Beispielen beschriebenen Reaktionen zugänglich aus Verbindungen der Formel Ia, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für die angeführte geeignete Schutzgruppe steht.

[0069] Genauer gesagt kann man beispielsweise Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R4 Wasserstoff bedeutet, aus Verbindungen der Formel Ia erhalten, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für die angeführte geeignete Schutzgruppe steht, indem man die Schutzgruppe in einer in den folgenden Beispielen beschriebenen Weise oder nach im Stand der Technik bekannten Vorschriften, die zum Beispiel in "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. Greene und P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. Aufl.) oder in "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group)" von P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000) erwähnt sind, entfernt.

[0070] Gegebenenfalls kann man die Verbindungen der Formel I, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben erwähnten Bedeutungen haben und R4 Wasserstoff bedeutet, durch geeignete, dem Fachmann bekannte Reaktionen weiter derivatisieren, vorzugsweise an der freien Hydroxylgruppe in Position 3, was weitere Verbindungen der Formel I liefert.

[0071] Alternativ zu der oben angegebenen Syntheseroute A, kann man Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, auch nach Syntheseroute

B, die ebenfalls in Reaktionsschema 1 gezeigt ist, verarbeiten.

[0072] Im ersten Reaktionsschritt der Syntheseroute B werden Verbindungen der Formel IIb, in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, durch Einführen der Gruppe R4 aus den Verbindungen der Formel III, in denen R1, R2, R3, R31, R5, R6 und R7 diese Bedeutungen haben, dargestellt. Die Einführungsreaktion wird in einer an sich gewöhnlichen Weise oder wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben durchgeführt.

[0073] Der folgende Reaktionsschritt der Syntheseroute B, der zu Verbindungen der Formel I führt, in denen R1, R2, R3, R31, R4, R5, R6 und R7 die oben angegebenen Bedeutungen haben, kann beispielsweise wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben oder nach im Stand der Technik bekannten Verfahren oder ähnlich wie oben für Syntheseroute A erwähnt durchgeführt werden.

[0074] Gegebenenfalls kann man entweder über Syntheseroute A oder über Syntheseroute B erhaltene Verbindungen der Formel I auch durch dem Durchschnittsfachmann bekannte Verfahren in weitere Verbindungen der Formel I umwandeln. Genauer gesagt kann man zum Beispiel aus Verbindungen der Formel I, in denen

- a) R6 und/oder R7 für eine Estergruppe stehen/steht, die entsprechenden Säuren durch saure oder alkalische Hydrolyse erhalten;
- b) R6 für eine 1-4C-Alkylcarbonyloxygruppe steht, die entsprechenden Hydroxylverbindungen durch saure oder alkalische Hydrolyse erhalten;
- c) R6 für eine Nitrogruppe steht, die entsprechenden Aminoverbindungen, die ihrerseits weiter derivatisiert sein können, durch selektive Reduktion der Nitrogruppe erhalten;
- d) R4 für Wasserstoff steht, die entsprechenden Esterverbindungen durch Veresterungsreaktionen erhalten;
- e) R4 für Wasserstoff steht, die entsprechenden Etherverbindungen durch Veretherungsreaktionen erhalten;
- f) R4 für eine Acylgruppe steht, die entsprechenden Hydroxylverbindungen durch Esterspaltungsreaktionen erhalten;
- g) R4 für eine Acylgruppe steht und R6 und/oder R7 für eine Estergruppe stehen/steht, die entsprechenden Verbindungen, in denen R4 für Wasserstoff steht und R6 und/oder R7 für Carboxyl stehen, durch alkalische Hydrolyse erhalten.

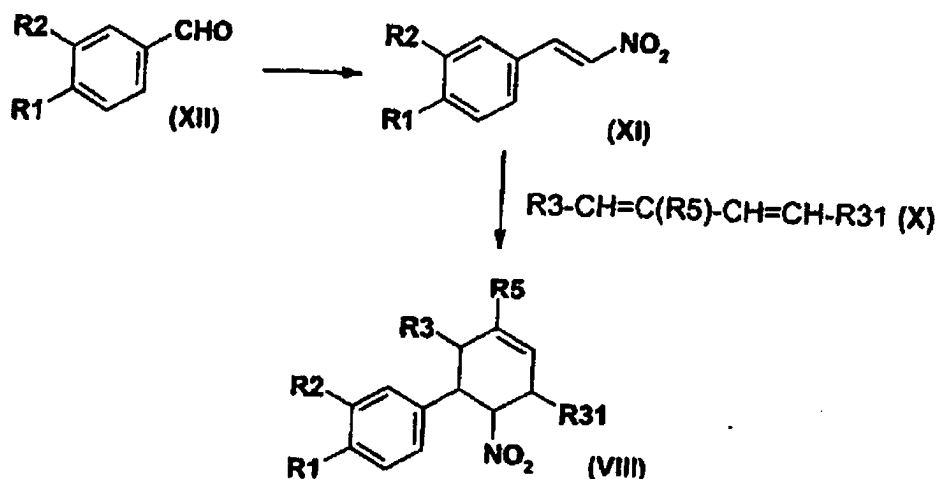
[0075] Die unter a), b), c), d), e), f) und g) erwähnten Verfahren werden zweckmäßigerweise analog den dem Fachmann bekannten Verfahren oder wie beispielhaft in den folgenden Beispielen beschrieben durchgeführt.

[0076] Gegebenenfalls kann man Verbindungen der Formel I in ihre Salze umwandeln oder gegebenenfalls Salze der Verbindungen der Formel I in die freien Verbindungen umwandeln.

[0077] Darüber hinaus kann man die Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre N-Oxide umwandeln, beispielsweise mit Hilfe von Wasserstoffperoxid in Methanol oder mit Hilfe von m-Chlorperoxybenzoesäure in Dichlormethan. Der Fachmann ist aufgrund seines Fachwissens mit den jeweiligen für die Durchführung der N-Oxidation erforderlichen Bedingungen vertraut.

[0078] Verbindungen der Formel VIII, in denen R1, R2, R3, R31 und R5 die angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder lassen sich zum Beispiel wie in Reaktionsschema 3 gezeigt durch die Umsetzung von Verbindungen der Formel XI, in denen R1 und R2 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit Verbindungen der Formel X, in denen R3, R31 und R5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, erhalten.

Reaktionsschema 3:



[0079] Die Cycloaddition wird in diesem Fall in einer dem Fachmann bekannten Weise nach Diels-Alder durchgeführt, z.B. wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 oder in J. Org. Chem. 1952, 17, 581 beschrieben oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

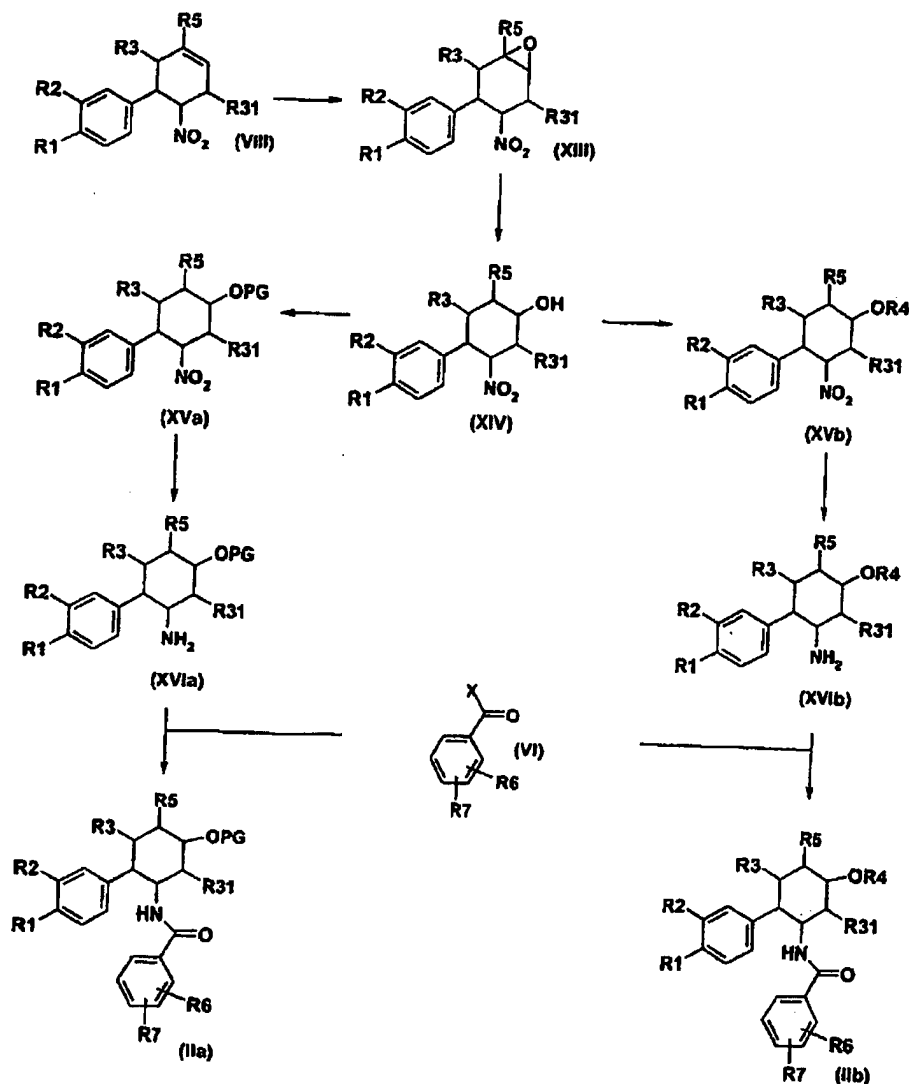
[0080] Verbindungen der Formel VIII, in denen sich der Phenylring und die Nitrogruppe trans zueinander befinden, lassen sich wie dem Fachmann bekannt ist in die entsprechenden cis-Verbindungen umwandeln, z.B. wie in J. Amer. Chem. Soc. 1957, 79, 6559 beschrieben oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

[0081] Die Verbindungen der Formeln X und XI sind entweder bekannt oder lassen sich auf bekannte Weise darstellen. Die Verbindungen der Formel XI lassen sich beispielsweise in einer dem Fachmann bekannten Weise aus Verbindungen der Formel XII darstellen, zum Beispiel wie in J. Chem. Soc. 1951, 2524 oder in J. Org. Chem. 1944, 9, 170 beschrieben oder wie in den folgenden Beispielen beschrieben.

[0082] Die Verbindungen der Formel XII, in denen R₁ and R₂ die oben angegebenen Bedeutungen haben, sind entweder bekannt oder lassen sich auf eine dem Fachmann bekannte Weise darstellen, zum Beispiel wie in Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1925, 58, 203 beschrieben.

[0083] Im Reaktionsschema 4 unten sind alternative Syntheserouten für Verbindungen der Formel IIa, in denen R₁, R₂, R₃, R₃₁, R₅, R₆ and R₇ die oben angegebenen Bedeutungen haben und PG für eine geeignete Schutzgruppe steht, und für Verbindungen der Formel IIb, in denen R₁, R₂, R₃, R₄, R₃₁, R₅, R₆ und R₇ die angegebenen Bedeutungen haben, angeführt. Die Reaktionen im Reaktionsschema 3 lassen sich auf ähnliche bzw. analoge Weise wie oben beschrieben oder auf eine dem Fachmann bekannte Weise durchführen.

Reaktionsschema 4:



[0084] Dem Fachmann ist außerdem bekannt, daß es im Fall mehrerer reaktiver Zentren an einer Ausgangs- oder Zwischenverbindung notwendig sein kann, ein oder mehrere reaktive Zentren temporär durch Schutzgruppen zu blockieren, um eine Reaktion gezielt am gewünschten Reaktionszentrum ablaufen zu lassen. Eine ausführliche Beschreibung zur Anwendung einer Vielzahl bewährter Schutzgruppen findet sich beispielsweise in "Protective Groups in Organic Synthesis" von T. Greene und P. Wuts (John Wiley & Sons, Inc. 1999, 3. Aufl.) oder in "Protecting Groups (Thieme Foundations Organic Chemistry Series N Group" von P. Kocienski (Thieme Medical Publishers, 2000).

[0085] Die Isolierung und Reinigung der erfindungsgemäßen Substanzen erfolgt in an sich bekannter Weise z.B. derart, daß man das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und den erhaltenen Rückstand aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert oder einer der üblichen Reinigungsmethoden, wie beispielsweise der Säulenchromatographie an geeignetem Trägermaterial, unterwirft.

[0086] Salze erhält man durch Auflösen der freien Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Keton, wie Aceton, Methyl ethylketon oder Methylisobutylketon, einem Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem chlorierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenechlorid oder Chloroform, oder einem niedermolekularen aliphatischen Alkohol wie Ethanol oder Isopropanol), das die gewünschte Säure bzw. Base enthält, oder dem die gewünschte Säure bzw. Base anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Umfällen, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Anlagerungssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Erhaltene Salze können durch Alkalisierung bzw. durch Ansäuern in die freien Verbindungen umgewandelt werden, welche wiederum in Salze übergeführt werden können. Auf diese Weise lassen sich pharmakologisch nicht verträgliche Salze in pharmakologisch verträgliche Salze umwandeln.

[0087] Dem Fachmann ist aufgrund seines Wissens und auf der Basis der in der Beschreibung der vorliegenden

den Erfindung gezeigten und beschriebenen Syntheserouten bekannt, wie man andere mögliche Syntheserouten für Verbindungen der Formel I finden kann. Diese anderen möglichen Syntheserouten sind jeweils ebenfalls Bestandteil der vorliegenden Erfindung.

[0088] Auch wenn die Erfindung im Detail beschrieben wurde, ist der Umfang der vorliegenden Erfindung nicht nur auf diese beschriebenen Charakteristika bzw. Ausführungsformen beschränkt. Wie es für den Fachmann ersichtlich ist, können Modifizierungen, Variationen und Anpassungen an die beschriebene Erfindung auf Basis der Offenbarung (z. B. der expliziten, impliziten oder inhärenten Offenbarung) der vorliegenden Erfindung vorgenommen werden, ohne vom Geiste und Umfang dieser Erfindung abzuweichen.

[0089] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung ohne sie einzuschränken. Ebenso können weitere Verbindungen der Formel I, deren Herstellung nicht explizit beschrieben ist, in analoger oder in einer dem Fachmann an sich vertrauten Weise unter Anwendung üblicher Verfahrenstechniken hergestellt werden.

[0090] In den Beispielen steht Schmp. für Schmelzpunkt, h für Stunde(n), SF für Summenformel, MW für Molekulargewicht, MS für Massenspektrum, M für Molekulation.

[0091] Gemäß allgemeiner Praxis in der Stereochemie wird mit den Symbolen RS und SR die spezifische Konfiguration der einzelnen Chiralitätszentren eines Racemats bezeichnet. Genauer gesagt steht der Ausdruck "(3SR,4aRS,10bRS)" für ein Racemat, bei dem das eine Enantiomer die Konfiguration (3S,4aR,10bR) und das andere Enantiomer die Konfiguration (3R,4aS,10bS) aufweist.

[0092] Die in den Beispielen genannten Verbindungen und ihre Salze sind bevorzugter Gegenstand der Erfindung.

Beispiele

Endprodukte

1.

(±)-Essigsäure-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester

[0093] 3,0 g Phosphorpentachlorid werden in 18,6 ml Essigsäureisopropylester suspendiert und portionsweise mit 3,1 g (±)-Essigsäure-(1RS,3RS,4RS)-3-[[1-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)methanoyl]amino]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexylester (Verbindung A1) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung zu einer Mischung von 30 ml Essigsäureisopropylester/Triethylamin im Verhältnis 1/1 gegeben. Die Mischung wird mit 20 ml Wasser verdünnt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, und die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 2,3 g der Titelverbindung als einen Schaum.

SF: C₃₁H₃₇NO₆; MW: 519,64

MS: 520,3 (MH⁺)

2.

(±)-Essigsäure-(35R,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester

[0094] 3,0 g Phosphorpentachlorid werden in 60 ml Essigsäureisopropylester suspendiert und portionsweise mit 2,7 g (±)-Essigsäure-(1SR,3RS,4RS)-3-[[1-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)methanoyl]amino]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexylester (Verbindung A2) versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung unter Eiskühlung zu einer Mischung von 60 ml Essigsäureisopropylester/Triethylamin im Verhältnis 1/1 gegeben. Die Mischung wird mit Wasser und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, und die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingedunstet. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Nach Entfernen der Lösungsmittel der entsprechenden Eluatfraktionen erhält man 1,75 g der Titelverbindung als ein farbloses Öl.

SF: C₃₁H₃₇NO₆; MW: 519,64

MS: 520,3 (MH+)

3. (±)-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ol

[0095] 1,25

g

(±)-Essigsäure-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester (Verbindung 1) werden in 8,5 ml Ethanol gelöst, mit 7 ml einer 1 M Kaliumhydroxidlösung versetzt und 1 h bei 45°C gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, und der Rückstand wird wieder in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 770 mg der Titelverbindung mit einem Schmp. von 137-138°C.

4. (±)-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrophenanthridin-3-ol

[0096] 1,65

g

(±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester (Verbindung 2) werden in 60 ml abs. Ethanol gelöst, mit 15 ml einer 1 M Lösung von Kaliumhydroxid in Ethanol versetzt und 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingeeengt, der Rückstand wird wieder in Essigsäureethylester gelöst und die Mischung wird mit Wasser extrahiert, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 1,1 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 172,5-174°C.

5. (±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(4-cyanophenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester

[0097] Ausgehend von der entsprechenden unten erwähnten Ausgangsverbindung läßt sich die Titelverbindung analog der Vorschrift von Beispiel 2 erhalten.

SF: C₂₄H₂₄N₂O₄; MW: 404, 47

MS: 405,2 (MH+)

6. (±)-4-((3SR,4aRS,10bRS)-3-Hydroxy-8,9-dimethoxy(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-6-yl)benzonitril

[0098] Ausgehend von (±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(4-cyanophenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester (Verbindung 5) läßt sich die Titelverbindung analog der Vorschrift von Beispiel 4 erhalten.

SF: C₂₂H₂₂N₂O₃; MW: 362, 43

MS: 363,3 (MH+)

Ausgangsverbindungen:

- A1. (±)-Essigsäure-(1RS,3RS,4RS)-3-[(1-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)methanoyl]amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexylester

[0099] 3,2 g (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS,5RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxycyclohexyl]benzamid (Verbindung D1) werden in 70 ml Essigsäureanhydrid gelöst, und die Lösung wird 5 h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 3,15 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 148-151°C.

- A2. (±)-Essigsäure-(15R,3RS,4RS)-3-[(1-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)methanoyl]amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexylester

[0100] 3,65 g (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS,5SR)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxycyclohexyl]benzamid (Verbindung B2) werden in 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst, und die Lösung wird 3 h auf 100°C erhitzt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,8 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 90-95°C.

A3. (±)-Essigsäure-(15R,3RS,4RS)-3-[[1-(4-cyanophenyl)methanoyl]amino]-4-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohexylester

[0101] Ausgehend von der entsprechenden Ausgangsverbindung, die der Fachmann auf bekannte Weise oder analog oder ähnlich wie in den Beispielen beschrieben darstellen kann, lässt sich die Titelverbindung analog Beispiel A2 erhalten.

SF: C₂₄H₂₆N₂O₅; MW: 422,49

MS: 423,0 (MH⁺)

B1. (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS,5SR)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxycyclohexyl]benzamid

[0102] 7,2 g (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-oxocyclohexyl]benzamid (Verbindung C1) werden in 550 ml 1,2-Dimethoxyethan und 34 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur portionweise mit 600 mg Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, und der Rückstand wird wieder in Essigsäureethylester gelöst und mit Wasser extrahiert. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt und der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 6,35 g der Titelverbindung.

C1. (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-oxocyclohexyl]benzamid

[0103] Eine Lösung von 8,0 g (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS,5RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxycyclohexyl]benzamid (Verbindung D1) in 80 ml Dichlormethan wird tropfenweise zu einer Suspension von 10 g Chrom(III)-oxid in 160 ml Dichlormethan und 16 ml Pyridin gegeben. Nach 2 h Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung mit 6 N Natriumhydroxidlösung, 2 N Salzsäure und schließlich Wasser extrahiert. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 7,3 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 150-151,5°C.

D1. (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(1RS,2RS,5RS)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-hydroxycyclohexyl]benzamid

[0104] 16,5 g (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(3RS,4RS)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-yl]benzamid (Verbindung E1) werden in 500 ml tert.-Butanol gelöst und mit 5,0 g Natriumborhydrid versetzt, und die Reaktionsmischung wird zum Sieden erhitzt. Nach langsamer Zugabe von 70 ml Methanol wird die Reaktionsmischung abgekühlt und mit 200 ml Wasser und 150 ml Essigsäureethylester versetzt. Die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt, und der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester im Verhältnis 1/2 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 11,3 g der Titelverbindung.

E1. (±)-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[(3RS,4RS)-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-yl]benzamid

[0105] 37,7 g (±)-cis-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[6-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohex-3-enyl]benzamid (Verbindung F1) werden in 470 ml Dichlormethan gelöst und mit 27,4 g m-Chlorperbenzoesäure versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht gerührt und dann mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser extrahiert, und die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 4/4/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 26,5 g der Titelverbindung.

F1. (±)-cis-3,4-Bis-cyclopropylmethoxy-N-[6-(3,4-dimethoxyphenyl)cyclohex-3-enyl]benzamid

[0106] 20 g (±)-cis-6-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohex-3-enylamin (Verbindung G1) werden in 125 ml Dichlormethan gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 24,1 g 3,4-Bis-cyclopropylmethoxybenzoylchlorid in 125 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 h wird die Reaktionsmischung mit 2 N Salzsäure und Wasser extrahiert, und die organische Phase wird mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Man erhält 38,3 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 152-153,5°C.

G1. (±)-cis-6-(3,4-Dimethoxyphenyl)cyclohex-3-enyl]amin

[0107] 40 g (±)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol (Verbindung H1) werden in 400 ml Ethanol gelöst und mit 40 g Zinkpulver versetzt. Nach Erhitzen zum Sieden wird tropfenweise mit 65 ml Eisessig versetzt. Anschließend wird die Reaktionsmischung filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird wieder in verdünnter Salzsäure gelöst und mit Toluol extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit einer 6 N Natriumhydroxidlösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen der alkalischen Extraktion werden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird unter Verwendung einer Mischung von Petrolether/Essigsäureethylester/Triethylamin im Verhältnis 6/3/1 als Laufmittel an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 11,5 g der Titelverbindung.

H1. (±)-cis-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0108] 10,0 g (±)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol (Verbindung I1) und 20,0 g Kaliumhydroxid werden in 150 ml Ethanol und 35 ml Dimethylformamid gelöst. Dann wird tropfenweise so mit einer Lösung von 17,5 ml konz. Schwefelsäure in 60 ml Ethanol versetzt, daß die Innentemperatur 4°C nicht überschreitet. Nach 1 h Rühren wird die Mischung zu 1 l Eiswasser gegeben, der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und das Rohprodukt wird aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 8,6 g der Titelverbindung mit einem Schmp. von 82,5-84°C.

I1. (±)-trans-1,2-Dimethoxy-4-(2-nitrocyclohex-4-enyl)benzol

[0109] 50,0 g 3,4-Dimethoxy-ω-nitrostyrol (Verbindung J1) und 1,0 g (9,1 mmol) Hydrochinon werden in 200 ml abs. Toluol suspendiert und bei -70°C mit 55,0 g (1,02 mol) flüssigem 1,3-Butadien versetzt. Die Mischung wird 6 Tage lang bei 160°C in einem Autoklaven gerührt und dann abgekühlt. Ein Teil des Lösungsmittels wird am Rotationsverdampfer entfernt, und der auf diese Weise erhaltene Niederschlag wird abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert. Schmp.: 113,5-115,5°C.

J1. 3,4-Dimethoxy-ω-nitrostyrol

[0110] 207,0 g 3,4-Dimethoxybenzaldehyd, 100,0 g Ammoniumacetat und 125 ml Nitromethan in 1,0 l Eisessig werden 3-4 h zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf einem Eisbad wird der Niederschlag abgesaugt, mit Eisessig und Petrolether gewaschen und getrocknet. Schmp.: 140-141°C. Ausbeute: 179,0 g.

Gewerbliche Anwendbarkeit

[0111] Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Als selektive Cyclisch-Nukleotid-Phosphodiesterase(PDE)-Inhibitoren (und zwar des Typs 4) eignen sie sich einerseits als Bronchialtherapeutika (zur Behandlung von Atemwegsobstruktionen aufgrund ihrer dilatierenden, aber auch aufgrund ihrer atemfrequenz- bzw. atemantriebssteigernden Wirkung) und zur Behebung von erektiler Dysfunktion aufgrund der gefäßdilatierenden Wirkung, andererseits jedoch vor allem zur Behandlung von Erkrankungen, insbesondere entzündlicher Natur, z.B. der Atemwege (Asthma-Prophylaxe), der Haut, des Darms, der Augen, des zentralen Nervensystems und der Gelenke, die vermittelt werden durch Mediatoren, wie Histamin, PAF (Plättchen-aktivierender Faktor), Arachidonsäure-Abkömmlinge wie Leukotriene und Prostaglandine, Zytokine, Interleukine, Chemokine, alpha-, Beta- und gamma-Interferon, Tumornekrosefaktor (TNF) oder Sauerstoff-Radikale und Proteasen. Hierbei zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen durch eine geringe Toxizität, eine gute enterale Resorption (hohe Bioverfügbarkeit), eine große therapeutische Breite und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen aus.

[0112] Aufgrund ihrer PDE-hemmenden Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Human- und Veterinär-medicin als Therapeutika eingesetzt werden, wobei sie beispielsweise zur Behandlung und Prophylaxe folgender Krankheiten verwendet werden können: akute und chronische (insbesondere entzündliche und allergeninduzierte) Atemwegserkrankungen verschiedener Genese (Bronchitis, allergische Bronchitis, Asthma bronchiale, Emphysema, COPD); Dermatosen (vor allem proliferativer, entzündlicher und allergischer Art) wie beispielsweise Psoriasis (vulgaris), toxisches und allergisches Kontaktekzem, atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, Lichen simplex, Sonnenbrand, Pruritus im Genitoanalbereich, Alopecia areata, hypertrophe Narben, diskoider Lupus erythematodes, follikuläre und flächenhafte Pyodermien, endogene und exogene Akne, Akne rosacea sowie andere proliferative, entzündliche und allergische Hauterkrankungen; Erkrankungen, die auf einer überhöhten Freisetzung von TNF und Leukotrienen beruhen, so z.B. Erkrankungen aus dem Formenkreis der Arthritis (rheumatoide Arthritis, rheumatoide Spondylitis, Osteoarthritis und an-

dere arthritische Zustände), Erkrankungen des Immunsystems (AIDS, multiple Sklerose), Graft-versus-Host-Reaktionen, Transplantationsabstoßungsreaktionen, Erscheinungsformen des Schocks [septischer Schock, Endotoxinschock, gram-negative Sepsis, toxisches Schock-Syndrom und das ARDS (adult respiratory distress syndrom)] sowie generalisierte Entzündungen im Magen-Darm-Bereich (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa); Erkrankungen, die auf allergischen und/oder chronischen, immunologischen Fehlreaktionen im Bereich der oberen Atemwege (Rachenraum, Nase) und der angrenzenden Regionen (Nasennebenhöhlen, Augen) beruhen, wie beispielsweise allergische Rhinitis/Sinusitis, chronische Rhinitis/Sinusitis, allergische Conjunctivitis sowie Nasenpolypen; aber auch Erkrankungen des Herzens, die durch PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise Herzinsuffizienz, oder Erkrankungen, die aufgrund der gewebsrelaxierenden Wirkung der PDE-Hemmstoffe behandelt werden können, wie beispielsweise erektile Dysfunktion oder Koliken der Nieren und der Harnleiter im Zusammenhang mit Nierensteinen. Desweiteren können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Diabetes Insipidus und Erkrankungen im Zusammenhang mit Störungen des Hirnstoffwechsels, wie z.B. zerebrale Senilität, senile Demenz (Alzheimer-Demenz), Multiinfarkt-Demenz oder auch Erkrankungen des ZNS, wie beispielsweise Depressionen oder arteriosklerotische Demenz eingesetzt werden.

[0113] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Säugetieren einschließlich Menschen, die an einer der oben genannten Krankheiten erkrankt sind. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man dem erkrankten Säugetier eine therapeutisch wirksame und pharmakologisch effektive und verträgliche Menge einer oder mehrerer der erfindungsgemäßen Verbindungen verabreicht.

[0114] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Anwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere den genannten Krankheiten.

[0115] Ebenso betrifft die Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen, die zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten eingesetzt werden.

[0116] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von durch Phosphodiesterasen vermittelten Erkrankungen, insbesondere von durch PDE4 vermittelten Erkrankungen, wie beispielsweise den in der Beschreibung der vorliegenden Erfindung erwähnten oder den dem Fachmann bekannten oder offensichtlichen Erkrankungen.

[0117] Weiterhin sind pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe der genannten Krankheiten, die eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, Gegenstand der Erfindung.

[0118] Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Handelsprodukt, bestehend aus einem Packmittel und einem in diesem Packmittel enthaltenen Arzneimittel, wobei das Arzneimittel therapeutische antagonistische Wirkung gegen Cyclisch-Nukleotid-Phosphodiesterasen des Typs 4 (PDE4) zeigt und zur Abschwächung der Symptome von Krankheiten führt, die in Zusammenhang mit PDE4 stehen, und wobei das Packmaterial ein Etikett oder einen Beipackzettel umfaßt, das bzw. der auf die Eignung des Arzneimittels zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, die in Zusammenhang mit PDE4 stehen, hinweist, und wobei das Arzneimittel eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I enthält. Das Packmittel, das Etikett und der Beipackzettel entsprechen bzw. ähneln ansonsten dem, was man als Standardpackmittel, -etiketten und -beipackzettel für Arzneimittel dieser Art ansehen würde.

[0119] Die pharmazeutischen Zusammensetzungen werden nach an sich bekannten, dem Fachmann geläufigen Verfahren hergestellt. Als pharmazeutische Zusammensetzungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) entweder als solche oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen und/oder Trägern z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Pflastern (z.B. als TTS), Emulsionen, Suspensionen, Gelen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,1 und 95% beträgt und wobei sich durch die entsprechende Auswahl an Hilfsstoffen und/oder Trägern eine pharmazeutische Verabreichungsform (z.B. eine Retardform oder eine magensaftresistente Form) erzielen läßt, die genau auf den Wirkstoff und/oder das gewünschte Einsetzen der Wirkung zugeschnitten ist.

[0120] Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann auf-

grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Salbengrundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Farbstoffe, Komplexbildner oder Permeationspromotoren verwendet werden.

[0121] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen kann auf eine der im Stand der Technik verfügbaren allgemein akzeptierten Verabreichungsweisen erfolgen. Als Beispiele zur Erläuterung von geeigneten Verabreichungsweisen seien die intravenöse, die orale, die nasale, die parenterale, die topische, die transdermale und die rektale Verabreichung angeführt. Die orale Verabreichung ist bevorzugt.

[0122] Für die Behandlung von Erkrankungen des Respirationstraktes werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt auch inhalativ appliziert, vorzugsweise in Form eines Aerosols, wobei die Aerosol-Teilchen fester, flüssiger oder gemischter Zusammensetzung einen Durchmesser von 0,5 bis 10 µm, vorteilhafterweise von 2 bis 6 µm haben.

[0123] Die Aerosolerzeugung kann beispielsweise durch druckgetriebene Düsenvernebler oder Ultraschallvernebler, vorteilhafterweise jedoch durch treibgasgetriebene Dosieraerosole oder treibgasfreie Anwendung von mikronisierten Wirkstoffen aus Inhalationskapseln erfolgen.

[0124] Je nach verwendetem Inhaliersystem enthalten die Darreichungsformen neben den Wirkstoffen noch die erforderlichen Hilfsstoffe, wie beispielsweise Treibgase (z.B. Frigen bei Dosieraerosolen), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsstoffe, Aromastoffe, Füllstoffe (z.B. Lactose bei Pulverinhalatoren) oder gegebenenfalls weitere Wirkstoffe.

[0125] Für die Zwecke der Inhalation steht eine Vielzahl von Geräten zur Verfügung, mit denen Aerosole optimaler Partikelgröße erzeugt und unter Anwendung einer möglichst patientengerechten Inhalationstechnik appliziert werden können. Neben der Verwendung von Vorsatzstücken (Spacer, Expander) und birnenförmigen Behältern (z.B. Nebulator®, Volumatic®) sowie automatischen Sprühstoßauslösungen (Autohaler®) für Dosieraerosole stehen insbesondere bei den Pulverinhalatoren eine Reihe von technischen Lösungen zur Verfügung (z.B. Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® oder der in der europäischen Patentanmeldung EP 0 505 321 beschriebene Inhalator), mit denen eine optimale Wirkstoffapplikation erzielbar ist.

[0126] Für die Behandlung von Dermatosen erfolgt die Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere in Form solcher Arzneimittel, die für eine topische Applikation geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Puder, Emulsionen, Suspensionen, Sprays, Öle, Salben, Fettsalben, Cremes, Pasten, Gele oder Lösungen genannt.

[0127] Die erfindungsgemäßen Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Die Dosierung der Wirkstoffe erfolgt in der für PDE-Hemmstoffe üblichen Größenordnung. So enthalten topische Applikationsformen (wie z.B. Salben) für die Behandlung von Dermatosen die Wirkstoffe in einer Konzentration von beispielsweise 0,1-99%. Die Dosis für die inhalative Applikation beträgt üblicherweise zwischen 0,01 und 3 mg pro Tag. Die übliche Dosis bei systemischer Therapie (p.o. oder i.v.) liegt zwischen 0,003 und 3 mg pro Kilogramm und Tag. Bei einer anderen Ausführungsform liegt die Dosis für die inhalative Applikation zwischen 0,1 und 3 mg pro Tag, und die Dosis bei der systemischen Therapie (p.o. oder i.v.) beträgt zwischen 0,03 und 3 mg/kg pro Tag.

Biologische Untersuchungen

[0128] Der Second Messenger cyclisches AMP (cAMP) ist bekannt für die Hemmung von inflammatorischen und für die Immunantwort verantwortlichen Zellen. Das PDE4-Isoenzym ist weit verbreitet in Zellen, die mit der Initiierung und der Ausbreitung von entzündlichen Krankheiten in Verbindung stehen (H Tenor und C Schudt, in „Phosphodiesterase Inhibitors“, 21-40, „The Handbook of Immunopharmacology“, Academic Press 1996); seine Hemmung führt zur Erhöhung der intrazellulären cyclischen AMP-Konzentration und damit zur Hemmung der zellulären Aktivierung (JE Souness et al., Immunopharmacology 47: 127-162, 2000).

[0129] Das antiinflammatorische Potential von PDE4-Inhibitoren in vivo ist in verschiedenen Tiermodellen beschrieben worden (MM Teixeira, TIPS 18: 164-170, 1997). Für die Untersuchung der PDE4-Hemmung auf zellulärer Ebene (in vitro) kann eine Vielzahl proinflammatorischer Antworten gemessen werden. Beispiele hierfür

sind die Superoxid-Produktion von neutrophilen (C Schudt et al., Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) oder eosinophilen (A Hatzelmann et al., Brit J Pharmacol 114: 821-831, 1995) Granulozyten, die als Luminol-verstärkte Chemilumineszenz gemessen werden kann, oder die Synthese von Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) in Monozyten, Makrophagen oder dendritischen Zellen (Gantner et al., Brit J Pharmacol 121: 221-231, 1997 und Pulmonary Pharmacol Therap 12: 377-386, 1999). Zusätzlich wird das immunomodulatorische Potential der PDE4-Inhibitoren offensichtlich durch die Hemmung von T-Zell-Antworten wie die Zytokinsynthese oder Proliferation (DM Essayan, Biochem Pharmacol 57: 965-973, 1999). Die PDE4-Hemmung durch die erfindungsgemäßen Substanzen ist damit ein zentraler Indikator für die Unterdrückung von entzündlichen Prozessen.

Methoden zur Messung der Inhibierung der PDE4-Aktivität

Methode a:

[0130] Die PDE4-Aktivität wurde gemäß Thompson et al. (Adv Cycl Nucl Res 10: 69-92, 1979) mit einigen Modifikationen (Bauer und Schwabe, Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 311: 193-198, 1980) bestimmt. Die Assaymischung enthielt 20 mM Tris (pH 7,4), 5 mM MgCl₂, 0,5 μ M cAMP, [³H]cAMP (etwa 30.000 cpm/Assay), die Testverbindung und ein Aliquot von Cytosol aus menschlichen neutrophilen Zellen, das hauptsächlich PDE4-Aktivität enthält, wie von Schudt et al. beschrieben (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 344: 682-690, 1991) bei einem Endassayvolumen von 200 μ l (Mikrotiterplatten mit 96 Vertiefungen); der PDE3-spezifische Inhibitor Motapizon (1 μ M) wurde zugesetzt, um die von Thrombozytenverunreinigungen herrührende PDE3-Aktivität zu unterdrücken. Verdünnungsreihen der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in DMSO hergestellt und in den Assays weiter verdünnt [1:100 (v/v)], um die erwünschte Endkonzentration der Inhibitoren bei einer DMSO-Konzentration von 1% (v/v) zu erhalten, die ihrerseits die PDE4-Aktivität nur sehr geringfügig beeinflusste.

[0131] Nach 5minütiger Vorinkubation bei 37°C wurde die Reaktion durch Zugabe des Substrates (cAMP) in Gang gesetzt. Die Proben wurden für weitere 15 min bei 37°C inkubiert. Durch Zugabe von 50 μ l 0,2 N HCl wurde die Reaktion abgebrochen. Nach 10minütiger Kühlung auf Eis und Zugabe von 25 μ g 5'-Nukleotidase (Schlangengift von Crotalus atrox) wurde erneut für 10 min bei 37°C inkubiert und die Proben dann auf QAE Sephadex A-25-Säulen (1 ml Auftragsvolumen) aufgetragen. Die Säulen wurden mit 2 ml 30 mM Ammoniumformiat (pH 6,0) eluiert. Die Radioaktivität des Eluats wurde gemessen und um die entsprechenden Leerwerte (gemessen in der Anwesenheit von denaturiertem Protein) korrigiert; die Leerwerte lagen unter 5% der Gesamtradioaktivität. Der Anteil an hydrolysiertem Nukleotid überschritt in keinem Fall 30% der ursprünglichen Substratkonzentration. Die IC₅₀-Werte für die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Inhibierung der PDE4-Aktivität wurden aus den Konzentrations-Hemmkurven durch nichtlineare Regression ermittelt.

Methode b:

[0132] Bei PDE4B2 (GB Nr. M97515) handelte es sich um eine Spende von Prof. M. Conti (Stanford University, USA). Es wurde durch PCR aus dem Originalplasmid (pCMV5) mit den Primern Rb9 (5'-GCCAGCGTGCAAATAATGAAGG-3') und Rb10 (5'-AGAGGGGGATTATGTATCCAC-3') amplifiziert und in den pCR-Bac-Vector (Invitrogen, Groningen, NL) geklont.

[0133] Das rekombinante Baculovirus wurde durch homologe Rekombination in SF9-Insektenzellen hergestellt. Das Expressionsplasmid wurde mit Bac-N-Blue (Invitrogen, Groningen, NL) oder Baculo-Gold DNA (Pharmingen, Hamburg) nach einem Standardprotokoll (Pharmingen, Hamburg) kotransfiziert. Wt-Virus-freier Überstand vom rekombinanten Virus wurde unter Anwendung von Plaque-Assaymethoden ausgewählt. Anschließend wurde ein Virusüberstand mit hohem Titer durch dreifache Amplifikation hergestellt. PDE wurde durch Infektion von 2×10^6 Zellen/ml mit einer MOI (multiplicity of infection) zwischen 1 und 10 in serumfreiem SF900-Medium (Life Technologies, Paisley, UK) in SF21-Zellen exprimiert. Die Zellen wurden 48-72 Stunden lang bei 28°C kultiviert, worauf sie 5-10 min bei 1000 g und 4°C pelletiert wurden.

[0134] Die SF21-Insektenzellen wurden bei Konzentrationen von ungefähr 10^7 Zellen/ml in eiskaltem (4°C) Homogenisierungspuffer (20 mM Tris, pH 8,2, mit den folgenden Zusätzen: 140 mM NaCl, 3,8 mM KCl, 1 mM EGTA, 1 mM MgCl₂, 10 mM β -Mercaptoethanol, 2 mM Benzamidin, 0,4 mM Pefablock, 10 μ M Leupeptin, 10 μ M Pepstatin A, 5 μ M Trypsininhibitor) resuspendiert und durch Ultraschallbehandlung aufgebrochen. Das Homogenat wurde dann 10 min bei 1000 \times g zentrifugiert, und der Überstand wurde bis zur anschließenden Verwendung bei -80°C aufbewahrt (siehe unten). Der Proteingehalt wurde nach der Bradford-Methode (BioRad, München) unter Verwendung von BSA als Standard bestimmt.

[0135] Die PDE4B2-Aktivität wird durch die erwähnten Verbindungen in einem modifizierten SPA-Test (scintillation proximity assay test) von Amersham Biosciences (siehe Vorgehensanweisungen "phosphodiesterase [3H]cAMP SPA enzyme assay, code TRKQ 7090"), der in Mikrotiterplatten (MTPs) mit 96 Vertiefungen durchgeführt wird, inhibiert. Das Testvolumen beträgt 100 µl und enthält 20 mM Tris-Puffer (pH 7,4), 0,1 mg RSA (Rinderserumalbumin)/ml, 5 mM Mg²⁺, 0,5 µM cAMP (einschließlich etwa 50000 cpm an [3H]cAMP), 1 µl der jeweiligen Substanzverdünnung in DMSO und ausreichend rekombinantes PDE (1000 × g Überstand, siehe oben) um sicherzustellen, daß unter den experimentellen Bedingungen 10-20% des cAMP umgewandelt werden. Die Endkonzentration von DMSO im Assay (1% v/v) hat keinen wesentlichen Einfluß auf die Aktivität der untersuchten PDE. Nach einer 5minütigen Vorinkubation bei 37°C wird die Reaktion durch Zugabe des Substrats (cAMP) gestartet, und der Assay wird weitere 15 min inkubiert; worauf durch Zugabe von SPA-Perlen (50 µl) gestoppt wird. Nach den Anweisungen des Herstellers waren die SPA-Perlen zuvor in Wasser resuspendiert, dann jedoch 1:3 (v/v) mit Wasser verdünnt worden; die verdünnte Lösung enthielt auch 3 mM IBMX, womit sichergestellt wurde, daß die PDE-Aktivität vollständig abgestellt war. Nachdem sich die Perlen abgesetzt haben (> 30 min) werden die MTPs in handelsüblichen Geräten zum Nachweis von Lumineszenz analysiert. Die entsprechenden IC₅₀-Werte für die Verbindungen zur Inhibierung der PDE-Aktivität werden aus den Konzentration-Wirkung-Kurven durch nichtlineare Regression ermittelt.

[0136] Die für die erfindungsgemäßen Verbindungen bestimmten Hemmwerte gehen aus der folgenden Tabelle A hervor, in der die Verbindungsnummern den Beispielnnummern entsprechen.

[0137] Die Hemmwerte der Verbindungen 3 und 4 wurden nach Methode a bestimmt.

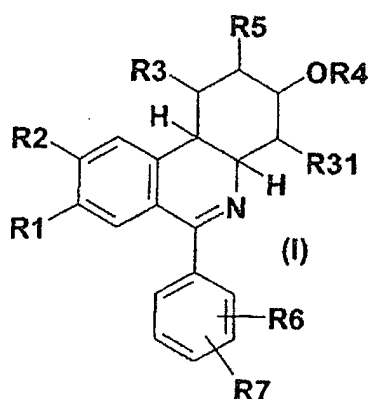
Tabelle A

Inhibierung der PDE4-Aktivität

| Verbindung | -log IC ₅₀ |
|------------|-----------------------|
| 3 | 6,84 |
| 4 | 8,53 |

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



in denen

R1 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluor-substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

R2 Hydroxy, 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluor-substituiertes 1-4C-Alkoxy bedeutet,

oder in denen

R1 und R2 zusammen eine 1-2C-Alkylendioxygruppe bedeuten,

R3 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R31 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy-1-4C-alkyl, Hydroxy-2-4C-alkyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,

R5 Wasserstoff oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Trifluormethyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, Phenyl, Phenyl-1-4C-alkyl, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei

R61 Wasserstoff, 1-7C-Alkyl, 3-7C-Cycloalkyl oder 3-7C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Hydroxy, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy oder C(O)OR61 bedeutet, und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkyl, 1-2C-Alkoxy-1-2C-alkyl, 2-Hydroxyethyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Amino, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino oder C(O)OR61 bedeutet, wobei

R61 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 3-5C-Cycloalkyl oder 3-5C-Cycloalkylmethyl bedeutet,

R7 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen

R1 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-2C-Alkoxy, 3-5C-Cycloalkoxy, 3-5C-Cycloalkylmethoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-2C-Alkoxy-2-4C-alkyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei

R61 Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeutet,

R7 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 3, in denen

R1 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R2 1-2C-Alkoxy oder vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-2C-Alkoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff, 1-4C-Alkyl, 1-2C-Alkoxyethyl oder 1-7C-Alkylcarbonyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 1-4C-Alkyl, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy, 3-7C-Cycloalkylmethoxy, Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, 1-4C-Alkylcarbonyloxy, Mono- oder Di-1-4C-alkylamino, 1-4C-Alkylcarbonylamino, Phenoxy oder C(O)OR61 bedeutet, wobei

R61 Wasserstoff oder 1-7C-Alkyl bedeutet,

R7 Wasserstoff, Halogen, 1-4C-Alkoxy, vollständig oder vorwiegend fluorsubstituiertes 1-4C-Alkoxy oder 3-7C-Cycloalkylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

5. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 4, in denen

R1 Methoxy oder Difluormethoxy bedeutet,

R2 Methoxy oder Difluormethoxy oder Ethoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Cyano oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,

R7 Wasserstoff oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

6. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1, 3, 4 oder 5, in denen

R1 Methoxy bedeutet,

R2 Methoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Cyano oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,

R7 Wasserstoff oder Cyclopropylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

7. Verbindungen der Formel I nach einem der vorhergehenden Ansprüche, in denen

R1 Methoxy bedeutet,

R2 Methoxy bedeutet,

R3 Wasserstoff bedeutet,

R31 Wasserstoff bedeutet,

R4 Wasserstoff oder Acetyl bedeutet,

R5 Wasserstoff bedeutet,

R6 Cyclopropylmethoxy bedeutet,

R7 Cyclopropylmethoxy bedeutet,

und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindungen.

8. Verbindungen nach Anspruch 1, ausgewählt aus der aus

(±)-Essigsäure-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester,

(±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester,

(±)-(3RS,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ol,

(±)-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(3,4-Bis-cyclopropylmethoxyphenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ol,

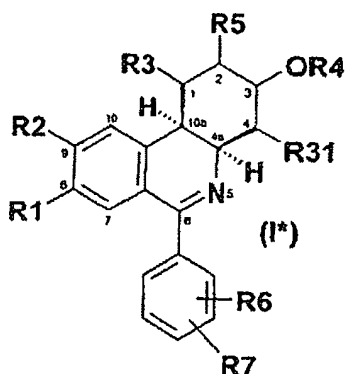
(±)-Essigsäure-(3SR,4aRS,10bRS)-6-(4-cyanophenyl)-8,9-dimethoxy-(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-3-ylester und

(±)-4-((3SR,4aRS,10bRS)-3-Hydroxy-8,9-dimethoxy(1,2,3,4,4a,10b)-hexahydrophenanthridin-6-yl)benzonitril,

und den Salzen, den N-Oxiden und den Salzen der N-Oxide dieser Verbindungen bestehenden Gruppe.

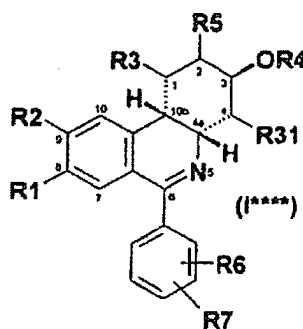
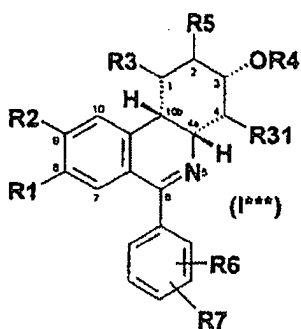
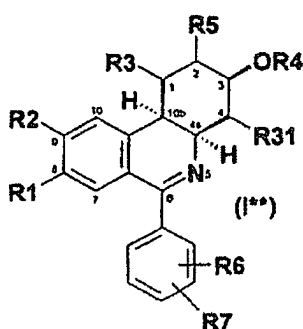
9. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, in denen sich die Wasserstoffatome in den Stellungen 4a und 10b zueinander in der cis-Stellung befinden, und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindung.

10. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die, bezogen auf die Stellung 4a und 10b, die in der Formel I* gezeigte Konfiguration aufweisen:



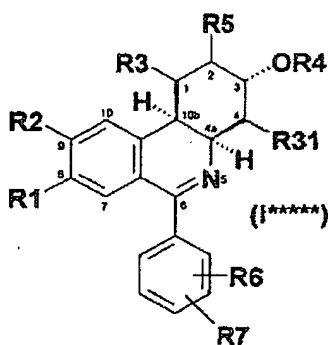
und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindung.

11. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 7, die, bezogen auf die Stellung 3, 4a und 10b, die entweder in Formel I**, I*** oder I**** gezeigte Konfiguration aufweisen:



und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindung.

12. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 8, die, bezogen auf die Stellung 3, 4a und 10b, die in Formel I***** gezeigte Konfiguration aufweisen:



und die Salze, die N-Oxide und die Salze der N-Oxide dieser Verbindung.

13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Verwendung bei der Behandlung von Krankheiten.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zusammen mit herkömmlichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.

15. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen und/oder Dermatosen.

16. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von durch PDE vermittelten Erkrankungen.

17. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Krankheiten wie z.B. Asthma, COPD, allergischer Rhinitis,

rheumatoider Arthritis, Dermatosen, ulcerativer Colitis oder Morbus Crohn.

18. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Behandlung von Atemwegserkrankungen wie z.B. Asthma, COPD oder allergischer Rhinitis.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen